

ԿԱՐԾԻՔ

Պաշտոնական ընդդիմախոսի Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի «α-ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ ոչ սպիտակուցային նմանակների կենսամիմետիկ սինթեզը, հակաօքսիդանտային և թաղանթապաշտպանիչ հատկությունների ուսումնասիրությունը» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ, որը ներկայացված է ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» գիտաարտադրական կենտրոնում գործող Կենսատեխնոլոգիայի 018 Մասնագիտական խորհուրդ ԺԵ.00.01 – «Դեղագիտություն» մասնագիտությամբ դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Թեմայի արդիականությունը

Դեղաբանության բուն զարգացումը նպաստում է նաև դեղագործական արդյունաբերության կողմից ավելի արդյունավետ և կատարյալ բիոդինամիկական հատկություններով նոր քիմիական մոլեկուլների ստեղծման պահանջի մեծացմանը: Էնանտիոսպեցիֆիկ փոխազդեցության հաստատումը դեղի և կենսաբանական թիրախների միջև մեծացրել է հետաքրքրությունը քիրալային միացությունների նկատմամբ, որոնք կարող են հանդիսանալ հնարավոր դեղաբանորեն ակտիվ նյութեր:

Ժամանակակից դեղագործության մեջ բնական նյութափոխանակային արգասիքների սինթետիկ քիրալային նմանակների՝ այդ թվում ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ տեղակալված ածանցյալների, ասիմետրիկ սինթեզի արդյունավետ մեթոդների մշակումը շարունակում է մնալ արդիական խնդիրներից մեկը, քանի որ այդ միացությունների կենսաբանական հատկությունների նախնական սրբինինգը հեռանկարային կդարձնի հետագա ուսումնասիրումը դեղերի դիզայնի փուլերում:

Թեպետ բարձր է պահանջարկը ամինակարագաթթվի ածանցյալների հանդեպ, այնուամենայնիվ խիստ սահմանափակ է այդ միացությունների

հետերոցիկլիկ տեղակալված օպտիկապես ակտիվ հայտնի ածանցյալների տեսականին:

Հեռանկարային է համարվում ոչ ֆերմենտային հակաօքսիդանտների ազդեցության մեխանիզմների ուսումնասիրությունը՝ որպես կենսաթաղանթների և այլ կենսահամակարգերի կայունացման գործոններ: Հայտնի է, որ Nox-ի իզոմերը հանդիսանում են կարևոր թաղանթային բաղադրամասեր, որոնք մասնակցում են բջջի մի շարք կարգավորիչ մեխանիզմներում: Նոր կենսաակտիվ միացությունների հայտնաբերումը, որոնք ունակ են լինելու ճնշելու թաղանթներից նշված իզոմերի ձերբագատումը և դրսևորելու հակաօքսիդանտային ակտիվություն, կարելի համարել կենսաբժշկագիտության և դեղագիտության հեռանկարային ուղղություններից մեկը:

Հիմք ընդունելով վերոնշյալը Լուսինե Սահակյանի ատենախոսական աշխատանքը, որը նվիրված է կողմնային շղթայում տարաբնույթ հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող ամինակարագաթթվի նոր ոչ սպիտակուցային նմանակների սինթեզին, ինչպես նաև այդ միացությունների հակաօքսիդանտային, թաղանթապաշտպանիչ ազդեցությունների ուսումնասիրությանը, համարում եմ կարևոր և արդիական:

Աշխատանքի գիտագործնական նշանակությունը

Ատենախոսական աշխատանքի ընթացքում հեղինակի կողմից մշակվել է α -ամինակարագաթթվի հետերոցիկլիկ նմանակների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդ, սինթեզվել են գրականության մեջ դեռևս չնկարագրված α -ամինակարագաթթվի օպտիկապես մաքուր չորս նոր հետերոցիկլիկ տեղակալված նմանակները, որոնք հետագայում կարող են օգտագործվել ֆիզիոլոգիապես ակտիվ պեպտիդների և այլ դեղապատրաստուկների նախագծման գործընթացներում: Հաստատվել է դրանց կառուցվածքն ու բացարձակ կոնֆիգուրացիան: Այդ նմանակներից երկուսի մոտ (NSAA-5c և NSAA-6) հայտնաբերվել է դեղաչափակախյալ հակաօքսիդանտային ակտիվություն՝ շնորհիվ ՍՕՂ-միմետիկ ակտիվության, ինչպես նաև

թաղանթակայունացնող դեղաչափակախյալ բնույթի ազդեցություն՝ շնորհիվ թաղանթային կառուցվածքների կարևոր բաղադրիչ հանդիսացող NADPH օքսիդազների իզոմների հեմոգլոբինով հարուցված ձերբագատման ընկճման:

Հետազոտության տվյալները ցույց են տվել, որ NSAA-5c նմանակը ընկճում է տարբեր հյուսվածքներից առանձնացված բջիջների թաղանթներից (պլազմատիկ, միտոքոնդրիալ, կորիզային, էրիթրոցիտար) NADPH օքսիդազի իզոմների գումարային ֆրակցիայի ֆերիHb-ով հարուցված արտագատումը, ինչը կարող է վկայել այդ միացության թաղանթակայունացնող ազդեցության մասին:

NSAA-6 նմանակը դրսևորել է NADPH օքսիդազի գումարային ֆրակցիայի արտագատման ընկճում առաջացնելու հատկությունը՝ հեպատոցիտների և նեյրոնալ թաղանթներից, օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի մոդելավորման պայմաններում, ինչը կարող է հիմք հանդիսանալ այդ նյութի նյարդապաշտպան ակտիվության հետագա ուսումնասիրության համար:

Աշխատանքի ընդհանուր նկարագրությունը

Թեզն ունի ավանդական կառուցվածք: Աշխատանքը ներկայացված է համակարգչային տեքստի 141 էջերում, պարունակում է 11 աղյուսակ և 32 նկար, բաղկացած է ներածություն, գրականության ակնարկ (գլուխ I), խնդրի դրվածքը և հետազոտման օբյեկտի ընտրությունը (գլուխ II), հետազոտության նյութը և մեթոդները (գլուխ III), հետազոտության արդյունքները և դրանց քննարկումը (գլուխ IV), ամփոփումը, եզրակացությունները, օգտագործված գրականության ցանկը, հապավումների ցանկը բաժիններից: Օգտագործված գրականության ցանկը ներառում է 205 աղբյուր:

Ներածության մեջ հեղինակը հիմնավորում է աշխատանքի արդիականությունը, ձևակերպում հետազոտության նպատակն ու հիմնական խնդիրները, սահմանում դրա գիտական նորույթը և գիտագործնական նշանակությունը:

Գրականության ակնարկի առաջին բաժնում ներկայացված են ժամանակակից տվյալները ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների՝ այդ թվում հետերոցիկլիկ տեղակալված ամինաթթուների դեղաբանական նշանակության

մասին: Գրականության ակնարկի երկրորդ բաժինը նվիրված է α -ամինաթթուների կենսամիմետիկ ասիմետրիկ սինթեզի ժամանակակից մոտեցումներին՝ հատկապես դեղերի դիզայնին, քիրալությանը, ֆերմենտների մետաղակոմպլեքսային կենսամիմետիկ մոդելային համակարգերի կիրառությանը α -ամինաթթուների ասիմետրիկ սինթեզում: Գրականության ակնարկի երրորդ բաժնում ներառված են բջշում NADPH օքսիդազի ազդեցությամբ թթվածնի ակտիվ ձևերի առաջացման, դրա ֆիզիոլոգիական պայմաններում և պաթոլոգիկ իրավիճակներում նշանակության՝ այդ թվում Nox-ի իզոմերների հեմոզլոբինով հարուցված ձերբագատման, α -ամինակարազաթթվի կենսաբանական և դեղաբանական նշանակության վերաբերյալ ժամանակակից գրականության տվյալները:

Ատենախոսական աշխատանքի երրորդ գլուխը նկարագրում է առաջադրանքների լուծման համար օգտագործվող նյութերն ու հետազոտական մեթոդները:

Ատենախոսության չորրորդ գլուխը նվիրված է սեփական հետազոտության արդյունքների և դրանց քննարկմանը: Մասնավորապես, ներկայացված է հեղինակի կողմից մշակված α -ամինակարազաթթվի հետերոցիկլիկ նմանակների ասիմետրիկ կենսամիմետիկ սինթեզի ընդհանուր մեթոդը, սինթեզված α -ամինակարազաթթվի օպտիկապես ակտիվ չորս նմանակների կառուցվածքը, բացարձակ կոնֆիգուրացիան և օպտիկական մաքրության աստիճանը: Հետազոտության տվյալները վկայում են երկու նմանակների մոտ դեղաչափակախյալ հակաօքսիդանտային ազդեցության, ինչպես նաև NSAA-5c ամինաթթվի թաղանթակայունացնող ազդեցության մասին:

Ատենախոսի կողմից ներկայացված են համեմատական քանակական վերլուծության արդյունքները, որոնք խոսում են այդ ամինաթթուների, և հատկապես՝ NSAA-6-ի հակաօքսիդանտային ակտիվության մասին, որը գրեթե չի տարբերվում էնդոգեն հակաօքսիդանտ տաուրինից և համարյա եռակի անգամ գերազանցում են L-արգինինին:

Աշխատանքի չորրորդ գլխում նկարագրված են նաև NSAA-6 ամինաթթվի և մեքսիդոլի դեղաչափակախյալ արգելակող ազդեցության համեմատական

ուսումնասիրության տվյալները: Դրանք հաստատում են, որ NSAA-6 ամինաթթուն առանձնացված նեյրոնների պլազմատիկ, միտոքոնդրիալ և կորիզային թաղանթներից NADPH օքսիդազի իզոմերների ձեռքբերման վրա ազդեցությունը համարյա համարժեք է, սակայն հակաօքսիդանտային ակտիվությանը զիջում է մեքսիդոլին:

Ներկայացված են տվյալները, որոնք հաստատում են NSAA-6 ամինաթթվի օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի մոդելավորման պայմաններում ցուցաբերած նեյրոնների և հեպատոցիտների պլազմատիկ, միտոքոնդրիալ և կորիզային թաղանթների հանդեպ թաղանթակայունացնող ազդեցության, ինչպես նաև դրանցից NADPH օքսիդազի գումարային ֆրակցիայի արտազատումը ընկճելու և վերջինիս սուպերօքսիդ գոյացնող ակտիվությունը արտահայտված նվազեցնելու հատկությունը:

Չիտական դրույթների և եզրակացությունների հիմնավորումը և հավաստիությունը

Ստացված արդյունքների վավերությունը և հավաստիությունը պայմանավորված է հետազոտության համարժեք ժամանակակից մեթոդների և վիճակագրական մշակման համալիր օգտագործմամբ:

Ատենախոսական աշխատանքում դրված նպատակին հասնելու և առաջադրված խնդիրների լուծման համար օգտագործվել են ժամանակակից հետազոտական մեթոդները՝ այդ թվում ամինաթթուների սինթեզի, մաքրման և կառուցվածքի պարզաբանման, ինչպես նաև սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրման համար ներկայումս կիրառվող մեթոդները:

Հետազոտության տվյալները վիճակագրական մշակման համար կիրառվել են IBM STATISTICA 6 և GraphPad Prism 4 համակարգչային ծրագրերը: Վիճակագրական նշանակալիության գնահատվել է Ստյուդենտի t-չափանիշի միջոցով:

Աշխատանքի հիմնական դրույթները ներկայացվել են գիտաժողովներում, իսկ նախնական փորձաքննությունը կայացել է ԵՊՀ-ի ֆարմացիայի ինստիտուտի գիտական խորհրդի նիստի ընթացքում:

Ատենախոսության հիմնական բովանդակությունը ներկայացված է սեղմագրում և գիտական պարբերականներում տպագրված 10 աշխատություններում, այդ թվում՝ 7 հոդվածներում (2-ը առանց համահեղինակների) և 3 թեզիսներում:

Սկզբունքային դիտողություններ չունեն, սակայն հարկ էմ համարում անդրադառնալ հետևյալ հարցերին և առաջարկությանը.

- Ձեր կողմից անցկացվել են արդյոք օքսիդատիվ-նիտրոզատիվ սթրեսի մոդելավորման պայմաններում համեմատական ուսումնասիրությունները հետազոտվող միացությունների և կլինիկայում կիրառվող նյարդապաշտպան, լյարդապաշտպան դեղերի միջև:
- Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ ներկայումս գրեթե բացակայում են հավաստի բարձր արդյունավետությամբ օժտված լյարդապաշտպան դեղերը, ցանկալի է ուսումնասիրել ձեր կողմից սինթեզված միացությունների ազդեցությունը լյարդի ախտահարման այլ մոդելների (օր. ցիրոզ) պայմաններում:

Եզրակացություն

Այսպիսով, դեղագործական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված Լուսինե Յուրիկի Սահակյանի ատենախոսությունը արդիականությամբ, ժամանակակից մեթոդաբանական մոտեցումների հիմնավորմամբ, ծավալով, ստացված արդյունքների նորույթով և դրանց մեկնաբանությամբ հանդիսանում է համալրված գիտագործնական նշանակություն ունեցող հետազոտություն:

